



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

LÍGIA KOBELUS DE SOUZA

**INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA ENTRE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS
HORMONAIS COMBINADOS E ANTIBIÓTICOS.**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado na forma de artigo científico ao
UniCEUB como requisito parcial para a
conclusão do Curso de Bacharelado de
Biomedicina.

Orientador (a): Prof (a) Msc Flavia Tuany
Rodrigues de Lima.

BRASÍLIA
2015

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA ENTRE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS HORMONAIS COMBINADOS E ANTIBIÓTICOS.

LÍGIA KOBELUS DE SOUZA

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado na forma de artigo científico ao
UniCEUB como requisito parcial para a
conclusão do Curso de Bacharelado de
Biomedicina.

Orientador (a): Prof (a) Msc Flavia Tuany
Rodrigues de Lima.

BRASÍLIA
2015

*Dedico este trabalho, de forma especial, ao meu falecido avô, Ota Kobelus,
que sempre foi um exemplo de luta, superação e alegria de viver.
Mesmo presente hoje apenas em meu coração, sei que ele está lá em cima
comemorando por mais essa etapa concluída em minha vida.*

*Ao meu amado, Luiz Gustavo, por todo amor e amizade dados durante esses anos
de vida acadêmica. Sempre com muita paciência e companheirismo.
Acreditando no meu potencial, nas minhas ideias, nos meus devaneios,
principalmente quando nem eu mais acreditava.*

*À minha mãe, Clea Kobelus. Obrigada pela compreensão, apoio
e contribuição para minha formação pessoal e acadêmica.
Obrigada pela educação, teto e alimento.
Pelo amor e carinho de sempre.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por tornar todos os ensinamentos e aprendizados da vida em fases superáveis e executáveis. Pela força e coragem durante toda esta longa caminhada.

À minha irmã, Luiza Kobelus. Obrigada pelo apoio, pelas palavras de incentivo que se tornaram importantes para que eu pudesse continuar acreditando na vitória.

À minha avó, Guilda Kobelus, que sempre acreditou em mim. Rezando e pedindo a Deus que eu fosse capaz de concluir essa fase em minha vida. Obrigada pela força e pelo carinho.

Às amigas, Camila, Cristiane e Sarah, que sempre estiveram ao meu lado. Obrigada pela amizade, companheirismo, paciência e motivação durante esses anos de muita dedicação. Sem a ajuda de vocês, eu não estaria aqui. Mil vezes obrigada!

À minha sogra, Cristiane Mesquita, por toda a ajuda e apoio dados durante todos esses anos de vida acadêmica. Grata por todo amor.

Ao meu sogro, Homero Lima, pelo incentivo durante esses anos, contribuindo para minha formação pessoal e acadêmica.

Às professoras, Fernanda Vinhaes e Tania Andrade, que contribuíram para a minha formação e que sempre se puseram à disposição para me ajudar, mediante todas as dificuldades da vida para concluir o curso. Meu sincero obrigado!

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

Martin Luther King Jr.

Interação medicamentosa entre anticoncepcionais orais hormonais combinados e antibióticos.

LÍGIA KOBELUS DE SOUZA¹

FLÁVIA TUANY RODRIGUES DE LIMA²

Resumo

A Contracepção Hormonal Oral é o método mais difundido e usado no mundo e considerado um método reversível muito eficaz. Eles podem ser combinados (estrógeno + progestágenos), ou constituídos apenas de progestágeno (minipílula). Antibióticos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte bacterianas. Podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano. A Rifampicina é um antibiótico semi-sintético, derivado da rifamicina, com atividade bactericida e de amplo espectro. Inibe o crescimento da maioria das bactérias gram-positivas e de numerosos microrganismos gram-negativos, bloqueando a transcrição, inibindo a síntese de RNA e cessando a síntese de proteínas da célula bacteriana. A interação medicamentosa desses dois fármacos se dá pelo fato da rifampicina acelerar a biotransformação, diminuindo a concentração sérica, reduzindo a eficácia e requerendo ajuste na dosagem de diversas drogas metabolizadas no fígado. O objetivo deste trabalho é discutir e apresentar a interação medicamentosa entre os Anticoncepcionais Orais Hormonais Combinados e antibióticos.

Palavras-chave: Contraceptivos Hormonais Combinados. Interação Medicamentosa. Rifampicina. Antibiótico. Anticoncepcional.

¹ Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

² Biomédica, Mestre em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília – UnB – professora de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

Pharmacological interaction between combined hormonal oral contraceptives and antibiotics.

LÍGIA KOBELUS DE SOUZA¹

FLÁVIA TUANY RODRIGUES DE LIMA²

Abstract

The Hormonal Contraception Oral is the most widespread method used in the world and is considered a very effective reversible method. They can be combined (estrogen + progestin) or consisting only with progestogen (mini pill). Antibiotics are natural or synthetic compounds able to inhibit growth or cause death bacteria. They can be classified as bactericides, when they cause the death of bacteria, bacteriostatic or when promote inhibition of microbial growth. Rifampin is a semisynthetic antibiotic derivative of rifamycin with bactericidal activity and broad spectrum. Inhibits the growth of most Gram-positive bacteria and Gram-negative microorganisms numerous blocking the transcription, RNA synthesis inhibiting and stopping protein synthesis of the bacterial cell. Drug interaction of these two drugs is occurs because the rifampin accelerate the biotransformation, decreasing the serum concentration, reducing efficiency and requiring adjustment in dosage of various drugs metabolized in the liver. The aim of this study is to discuss and present the drug interaction between Oral Hormonal Combined Contraceptives and the antibiotic Rifampin.

Palavras-chave: Hormonal contraceptives Combined. Drug interaction. Rifampicin. Antibiotic. Contraceptive.

¹ Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

² Biomédica, Mestre em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília – UnB – professora de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB

1. INTRODUÇÃO

Os Contraceptivos Hormonais Orais, também chamados de pílulas anticoncepcionais, são esteróides utilizados isoladamente ou em associação com a finalidade básica de impedir a concepção. É um método de controle de natalidade muito difundido, usado em larga escala pela população feminina há várias décadas (MATTOS *et al.*, 2012). Além da contracepção, esses fármacos possuem outros benefícios como: redução no risco de cistos ovarianos, câncer ovariano e endometrial e doença mamária benigna; menor incidência de doença inflamatória pélvica (DIP) e gravidez ectópica (tubária); melhora dos sintomas pré-menstruais, da dismenorréia e da endometriose e também diminuição do fluxo no ciclo menstrual (RANIERI, C. M.; SILVA, R. F., 2011).

Existem alguns tipos diferenciados de pílula anticoncepcional, os quais se classificam em combinadas ou minipílulas; as primeiras compõem-se de um estrogênio associado a um progestogênio, enquanto a minipílula é constituída por progestogênio isolado. As pílulas combinadas dividem-se ainda em monofásicas, bifásicas e trifásicas. Nas monofásicas, a dose dos esteróides é constante nos 21 ou 22 comprimidos da cartela. As bifásicas e trifásicas contêm dois e três tipos de comprimidos, respectivamente, com os mesmos hormônios em proporções diferentes, estas ainda são mais eficazes que as pílulas simples. (BRASIL, 2002).

O Ministério da Saúde publicou, em 2002, um manual técnico chamado “Assistência em Planejamento Familiar: Manual técnico”, que consiste num importante instrumento de apoio para profissionais de saúde, médicos e enfermeiros, uma vez que contém critérios médicos de elegibilidade para uso de contraceptivos adotados pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Esse manual diz que a maioria das mulheres pode utilizar anticoncepcionais com segurança e eficácia, e, para que não ocorra redução da eficácia desses fármacos, em circunstâncias especiais, deve-se utilizar um método de apoio (JUNIOR, J. D. S.; MIRANDA, A. T. C., 2008a).

Sua eficácia depende do uso correto, em horário regular e iniciando as cartelas em dias apropriados, o que compete à própria mulher controlar. Estima-se taxa de falha de oito gravidezes para 100 usuárias a cada ano, todavia, se não houver erros no uso, menos de uma gravidez poderá ocorrer para 100 mulheres/ano. O aumento dessas taxas, bem como ao aumento dos efeitos colaterais, estão

diretamente relacionados a esse uso incorreto de anticoncepcionais hormonais orais combinados, razão importante para a descontinuidade do uso (AMÉRICO *et al.*, 2013).

A administração de dois ou mais medicamentos, principalmente antibióticos, é outro fator que contribui para diminuição da eficácia dos anticoncepcionais aumentando o risco das interações medicamentosas, as quais podem reduzir o efeito terapêutico ou aumentar a toxicidade do medicamento, levando a problemas graves de saúde. Essas interações estão, sem dúvidas, entre as questões atuais mais complexas e de grande importância para os profissionais da saúde (SOUSA, H. W. O.; SILVA, J. L.; NETO, M. S., 2008).

Relatos esporádicos de falhas dos anticoncepcionais após o uso de antibióticos serviram de amparo para dar sustentação científica à essa afirmação. A idéia de que os antibióticos anulam o efeito da pílula foi, e, ainda é muito difundida na área médica (PINHEIRO, 2013). Dentro desse grupo, o grande vilão dos anticoncepcionais é o antibiótico Rifampicina. Ele acelera a biotransformação, diminuindo a concentração sérica, reduzindo a eficácia, sendo necessário o reajuste na dosagem dos anticoncepcionais (BULÁRIO, 2006b).

Embora a Rifampicina seja o antibiótico de interação comprovada cientificamente, outros antibióticos apresentam comportamento farmacológico de interação com os anticoncepcionais. Tendo em vista essa possibilidade, caso seja necessário o uso desses dois fármacos combinados, recomenda-se uso da pílula com dosagem de estrógeno mais alto, ou ainda, uso de outros métodos contraceptivos, como camisinha, DIU, tabelinha, etc (SOUZA *et al.*, 2005).

Deste modo, o objetivo deste trabalho é discutir e apresentar a interação medicamentosa entre os Anticoncepcionais Hormonais Orais Combinados e antibióticos.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa sobre a interação medicamentosa entre contraceptivos orais combinados e antibióticos. Segundo Rother (2007), essa categoria de revisão consiste em um trabalho mais amplo, apropriado para discutir e descrever o desenvolvimento de um determinado assunto, baseando-se em uma análise da literatura publicada em livros, artigos de revistas científicas.

As referências apresentadas pela literatura sobre essa interação foram coletadas a partir das bases de dados MedLine, Google Scholar, SciELO, MDSaude, sendo a base de maior relevância para o trabalho artigos das plataformas SciELO e Google Scholar por contar maior número de informações válidas. Corroborando para elaboração do trabalho e melhor entendimento da interação medicamentosa entre os contraceptivos orais combinados e antibióticos. As palavras-chave utilizadas na busca revisão foram: “Anticoncepcional”, “Rifampicina”, “Interação Medicamentosa”, “Antibiótico”, “Farmacocinética” “Contraceptivo Oral”. Pesquisaram-se também os mesmos termos no idioma inglês. O período definido para a busca foi de 1997 até 2015.

3. ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS ORAIS

3.1 Histórico da Contracepção

A possibilidade de existência da contracepção hormonal foi primeiramente postulada pelo fisiologista Ludwig Haberlandt, da cidade de Innsbruck, em 1919, tendo sido o primeiro nome associado a este método de contracepção. Embora este conceito de contracepção com hormônios sexuais ainda não estivesse totalmente esclarecido, o seu mecanismo de ação já estava bem avançado (SANTOS, J. C.; OLIVEIRA, S. S., 2010).

John Rock, Gregory Pincus e Celso-Ramon Garcia, em 1963, iniciaram um estudo sobre o uso de agentes progestogênicos em mulheres que não conseguiam ser fertilizadas. A contribuição fundamental desse estudo foi comprovar que a ovulação podia ser suprimida à vontade, durante o tempo desejado e com grande regularidade. Essas observações clínicas serviram como início para outros estudos que resultaram no emprego de hormônios para o controle da fertilidade humana (SOUZA *et al.*, 2005).

A noretisterona (hormônio sintético semelhante à progesterona) foi sintetizada por Djerassi, em 1950, a partir de uma planta derivada da batata-doce mexicana (*Ipomoea batatas*). Dez anos mais tarde, foi produzido o noretinodrel, que foi combinado posteriormente a um estrogênio sintético, o mestranol. Surgia, dessa forma, a primeira pílula anticoncepcional combinada. Por ter realizado a maioria dos estudos com os primeiros Contraceptivos Oraís Hormonais, Gregory Pincus ficou conhecido como o médico “pai da pílula” (LEITE *et al.*, 2007).

Durante o período em que Pincus realizava pesquisas com o objetivo de criar um contraceptivo hormonal, a FDA (Food and Drug Administration) aprovou dois fármacos nos EUA: noretisterona (Norlutin®, Sintex) e noretinodrel (Enovid®, Searle). Porém, estes medicamentos foram aprovados apenas para o tratamento específico de distúrbios menstruais - amenorreia, dismenorreia ou menorragia - assim como para o tratamento da endometriose e para casos de infertilidade. Embora a apresentação original se destinasse apenas a distúrbios ginecológicos, grande parte da indústria farmacêutica sabia que estas novas substâncias preveniam a ovulação, podendo ser usadas como contraceptivos (SANTOS, J. C.; OLIVEIRA, S. S., 2010).

Desde essa aprovação da FDA, grandes avanços foram alcançados com os

métodos de contracepção hormonal, mas nem sempre a introdução desses novos métodos é acompanhada de informação esclarecedora. O início cada vez mais precoce das relações sexuais e o maior acesso e interesse das mulheres para evitar gravidezes não desejadas, faz com que ocorra uma maior procura por melhores esclarecimentos quanto a estes fármacos (COSTA, 2011).

3.2 Fisiologia do Sistema Reprodutor Feminino

O conjunto de órgãos do sistema reprodutor feminino tem como função principal a reprodução. Todos os órgãos apresentam uma estreita relação anatômica e fisiológica, funcionando de maneira sincronizada e harmônica, a fim de permitir a realização dessa função. Além da reprodução, ele é responsável pela produção dos hormônios que determinam o desenvolvimento e a manutenção dos caracteres sexuais secundários femininos, assim como a atividade cíclica da função reprodutiva (MEDLEY, 2011).

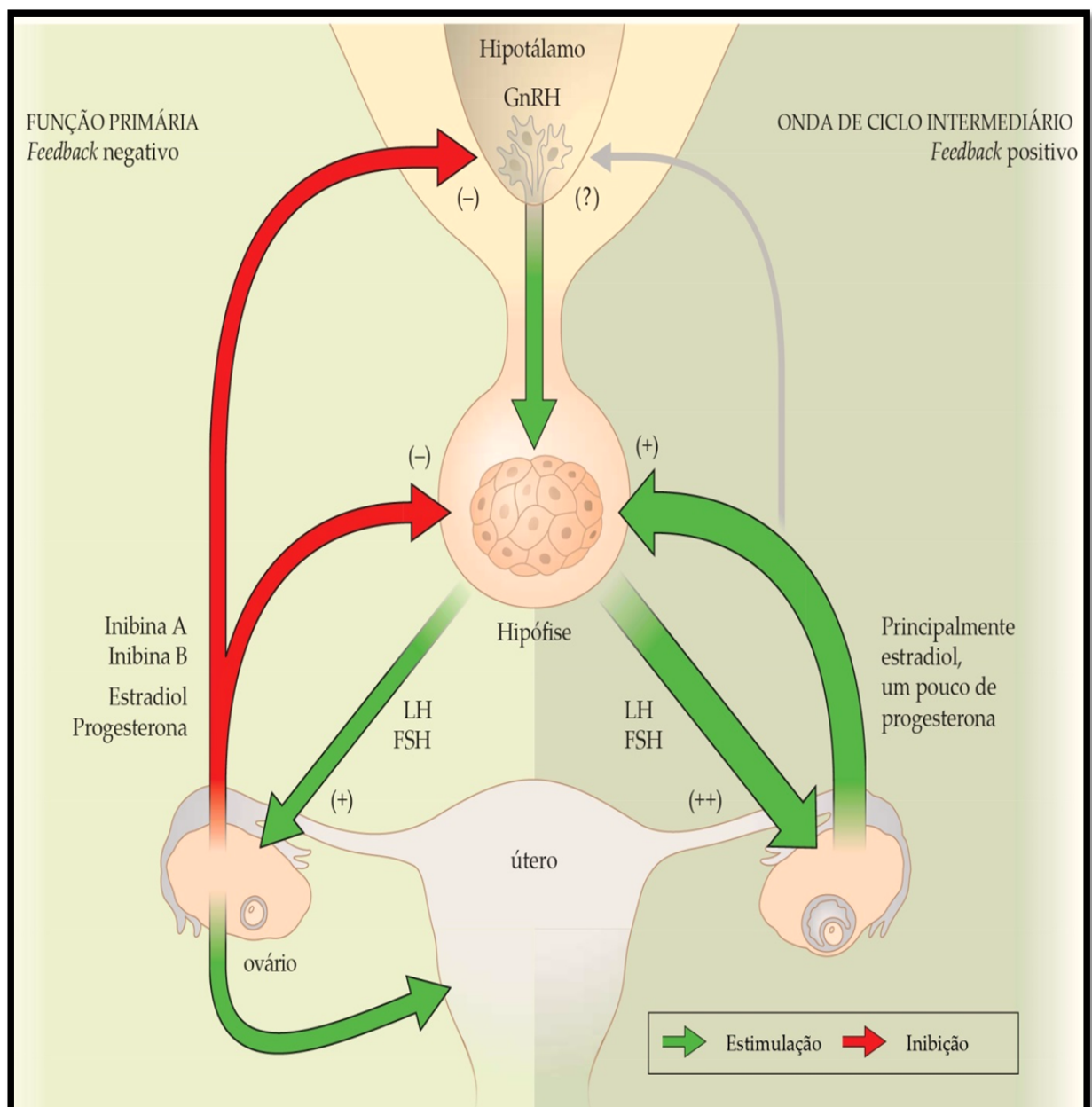
A função reprodutiva normalmente requer a integração precisa dos eventos hormonais envolvendo o hipotálamo, a hipófise e os ovários com aqueles que afetam o útero, a vagina e a mama. Para liberação dos ovócitos, eventos complexos resultam no aumento da ativação do componente hipotalâmico do eixo reprodutivo, manifestado pela secreção do Hormônio Liberador de Gonadotrofina coriônica (GnRH). Este estimula a secreção hipofisária do Hormônio Luteinizante (LH) - responsável pelo ciclo menstrual mensal e pela liberação de estrogênio e progesterona pelo ovário – e a secreção do Hormônio Folículo Estimulante (FSH) – cuja principal função é a de estimular o crescimento dos folículos nos ovários e amadurecimento dos óvulos, podendo estimular também produção de estrogênio (OLIVEIRA, 2012).

A estimulação desses hormônios pelo GnRH ocorre em frequência e amplitude por períodos de 24 horas, alternando-se durante o ciclo menstrual. As ações e os mecanismos dos hormônios são variados e podem afetar quase toda a função fisiológica do organismo. Essa sequência de ondas hormonais é coordenada por uma série de alças de retroalimentação (feedback) negativas e positivas, conforme a Figura 1, que alteram a frequência da secreção pulsátil do GnRH, a resposta ao GnRH e a secreção de LH e FSH (FRANZEN, 2012).

Essas gonadotrofinas estimulam a foliculogênese e a secreção de vários

hormônios pelos ovários, incluindo estradiol, progesterona e inibinas A e B. Estradiol e progesterona, por sua vez, afetam o útero. Níveis crescentes de estradiol e progesterona, bem como de inibinas A e B, todos secretados pelos ovários, exercem um feedback negativo que contém a secreção hipotalâmica de GnRH, a responsividade hipofisária ao GnRH ou ambas. Como consequência, há diminuição da secreção de FSH e, em menor extensão, de LH. Isso limita o número de folículos que se desenvolvem e amadurecem, bem como o número de óvulos a serem eventualmente fecundados (OLIVEIRA, 2012).

Figura 1 - Feedback Positivo e Negativo de Hormônios Sexuais Femininos.



Fonte: (OLIVEIRA, 2012).

3.3 Classificação

Os contraceptivos hormonais orais constituem uma das mais eficientes formas de contracepção reversível, sendo utilizados por cerca de cem milhões de mulheres em todo o mundo. São também amplamente utilizados por diminuir a incidência de amenorreia, ciclos irregulares, sangramentos intermenstruais, anemia ferropriva, tensão pré-menstrual, doenças benignas da mama, cistos funcionais dos ovários, entre outras patologias, sendo sua aplicação mais importante a contracepção. São classificados em pílulas simples (contendo apenas progesterona) ou pílulas combinadas (contendo estrógenos e progesterona) (SANTOS *et al.*, 2006).

3.3.1 Pilulas Simples

Pílulas simples ou minipílulas são também chamadas de pílula de Progestina – contém somente progesterona e com dosagem hormonal muito baixa (menor que a concentração usada em contraceptivos orais combinados) (BORGES *et al.*, 2011). Esses anticoncepcionais são habitualmente prescritos para o período da amamentação ou para mulheres que tenham outras contra-indicações para o uso dos estrogênios, sendo tomados de forma ininterrupta (JUNIOR *et al.*, 2008b).

Livres do componente estrogênico e com menores doses de progesterona, inibem a ovulação em 15 a 40% dos casos. Sua ação é mais pronunciada sobre o endométrio e promovendo o espessamento do muco cervical, dificultando a penetração dos espermatozoides. Por isso, seu efeito contraceptivo é mais baixo em relação às pílulas combinadas (LESSA *et al.*, 2012)

Os efeitos colaterais observados com o uso da minipílula, como náuseas, vômitos, cefaléia e ganho de peso, são mais comuns durante os três primeiros meses. Outros sintomas e sinais, como diminuição da secreção vaginal, câimbra, alopecia, fadiga, depressão, também podem ocorrer e devem ser analisados cuidadosamente (RANIERI, C. M.; SILVA, R. F., 2011).

3.3.1.1 Pílulas à base de Estrogênio

Os estrogênios são necessários à maturação feminina, segregados permanentemente, desde a puberdade até à menopausa, pelos folículos ovarianos. São estes, o estradiol, estriol e a estrona, sendo o estradiol o de maior influência (FERNANDES, J. S.; FORTUNATO, J. M. S.; PINTO, J. C., 2002).

A função principal do estrogênio é efetuar o desenvolvimento dos órgãos sexuais femininos; das mamas, do padrão de pilosidade nas mulheres e da distribuição da gordura pelo corpo. Interage com receptores que se encontram situados no citossol das células-alvo, propiciando modificações genitais e extragenitais. Deste modo, tanto o estradiol como qualquer outro estrogênio têm a capacidade de se ligar ao mesmo receptor, proteína essa que, após sua interação como composto estrogênio, é transportado até o núcleo celular, onde é reconhecido e fixado ao DNA da cromatina nuclear e gera sua mensagem, que é transmitida por um RNA mensageiro até os ribossomos do citoplasma encarregados da síntese proteica. Após a conclusão da interação com o DNA, bem como a ativação do RNA polimerase, o complexo estrogênio-receptor se dissocia e o receptor retorna ao citoplasma, onde adquire a capacidade de se ligar a novas moléculas de estrogênio (BORGES, *et al.*, 2011).

Promove um feedback positivo em relação à adeno-hipófise antes da ovulação que resulta em um aumento das secreções LH e FSH. Além disso, juntamente com a progesterona provoca um feedback negativo no hipotálamo e na adeno-hipófise após a ovulação, resultando na diminuição das secreções de FSH e LH. Estimula o crescimento do endométrio no início do ciclo e move as fímbrias na direção do folículo ovárico, para ajudar a guiar o óvulo para dentro da trompa. Favorece a contração muscular, contribuindo assim para a descida do óvulo até entrar no útero. Causam também alguns efeitos adversos, como: retenção de água, devido à retenção de sódio e estimulam o fígado a produzir certo número de substâncias (COSTA, 2011).

3.3.1.2 Pílulas à Base de Progesterona

Também chamados progestinas, são hormônios sexuais femininos. Os naturais são secretados principalmente pelo corpo lúteo (durante o ciclo menstrual das mulheres não grávidas e durante o início da gravidez) e placenta (após as

primeiras semanas da gravidez). O progestogênio natural mais abundante é a progesterona. Ela é biossintetizada a partir do colesterol via pregnenolona e serve como precursora de androgênios, estrogênios e adrenocorticóides (RANIERI, C. M.; SILVA, R. F., 2011). Atuam acentuando a viscosidade do fluído cervical, provocando uma alteração no revestimento endometrial impedindo a implantação do ovo (SOUZA *et al*, 2005).

Seu mecanismo de ação é baseado na ligação à uma proteína específica e transportando-a para a célula, onde é transferida ao receptor específico localizado no citossol, chegando ao retículo endoplasmático rugoso, onde, provavelmente é transformado em delta-5-pregnenolona. Este derivado, bem mais ativo que a progesterona, atua sobre os ribossomos promovendo, através de reações enzimáticas a síntese de uma proteína específica denominada avidina que é responsável pela ação da progesterona (BORGES *et al.*, 2011).

3.3.2 Pílulas Combinadas à base Estrógeno e Progesterona

Esse método de contracepção mostrou-se muito eficaz e, quando administrado corretamente, o risco de concepção é extremamente pequeno. A taxa de gravidez é estimada em cerca de 0,5% a 1,0% por 100 mulheres/ano de risco. O índice de falha para uso perfeito é de 0,3 - 0,7%. Para uso típico, situa-se ao redor de 5%, estando as falhas quase sempre associadas, portanto, ao uso inadequado do medicamento (JUNIOR *et al.*, 2008b).

No Brasil, a pílula anticoncepcional é o método contraceptivo reversível mais utilizado. Os componentes básicos desses contraceptivos são: o estrógeno (etinilestradiol) e a progesterona (levonorgestrel, noretindrona, acetato de ciproterona, desogestrel e gestodeno) (SANTOS *et al.*, 2006). Atuam diretamente no hipotálamo e a hipófise, via corrente sanguínea, provocando uma diminuição da liberação de GnRH pelo hipotálamo e consequente diminuição da liberação da FSH e LH pela hipófise. Os níveis baixos de FSH resultantes vão inibir o desenvolvimento folicular (efeito anovulatório) impedindo o aumento fisiológico dos níveis de estrogênios, logo o endométrio desenvolve-se pouco (COSTA, 2011).

Atuam inibindo a ovulação, atrofiando o revestimento do útero e modificam o muco cervical, espessando-o, tornando-o hostil à migração dos espermatozoides

através da inibição seletiva hipófise, resultando no bloqueio da ovulação (MATOS *et al.*, 2014). Além disso, alteram o endométrio, modificam a contratilidade das tubas e também a resposta ovariana às gonadotrofinas (RANIERI, C. M.; SILVA, R. F., 2011).

3.3.2.1 Dosagens Diferenciadas das Pílulas Combinadas

3.3.2.1.1 Monofásicas

São comprimidos compostos por dois hormônios (estrogênio e progesterona), cuja cartela possui 21 ou 22 comprimidos. Todos os comprimidos ativos têm a mesma composição e dose. Para algumas marcas, as embalagens contêm, além das pílulas ativas, 6 ou 7 de placebo para completar 28 comprimidos com concentrações hormonais iguais (FEBRASGO, 2003).

3.3.2.1.2 Bifásicas

São comprimidos compostos por dois hormônios (estrogênio e progesterona), cuja cartela possui 21 ou 22 comprimidos. Contêm dois tipos de comprimidos ativos, de diferentes cores, com os mesmos hormônios em proporções diferentes. Devem ser tomados na ordem indicada na embalagem (FEBRASGO, 2003).

3.3.2.1.3 Trifásicas

São comprimidos compostos por dois hormônios (estrogênio e progesterona), cuja cartela possui 21 ou 22 comprimidos. Contêm três tipos de comprimidos ativos, de diferentes cores, com os mesmos hormônios em proporções diferentes. Devem ser tomados na ordem indicada na embalagem (FEBRASGO, 2003).

4. ANTIBIÓTICOS

4.1 Histórico

A necessidade de medicamento para o tratamento de combatentes feridos durante a II Guerra Mundial contribuiu para o avanço científico. A descoberta da penicilina – o primeiro antibiótico a ser produzido de forma biossintética – passa por esse exemplo. Descoberta por acaso, em uma das experiências de Alexander Fleming, representou um marco importante na era dos antibióticos, pois a partir dela, foi possível diminuir expressivamente o número de mortes causadas por doenças infecciosas (CALIXTO, C. M. F.; CAVALHEIRO, E. M. G., 2012).

Em 1928, no laboratório do St. Mary's Hospital, em Londres, durante os estudos com uma cultura de bactérias do gênero *Staphylococcus*, o médico e professor de bacteriologia Alexander Fleming observou a presença de um bolor contaminando uma de suas culturas, o qual havia provocado a morte dessas bactérias, concluiu, então, que o *Penicillium notatum* produzia uma substância capaz de inibir o crescimento bacteriano, denominando-a de Penicilina. Uma década mais tarde, os pesquisadores Chain, Floorey e Abraham isolaram um extrato de penicilina mais puro e em maior quantidade. Em maio de 1940, o extrato foi testado em modelos animais, demonstrando eficácia, o que deu o prêmio Nobel de Medicina a esses investigadores. Logo em 1942, a penicilina foi introduzida na prática terapêutica, sendo o precursor de uma “era moderna dos antibióticos” (ROSA, 2011).

No século XX, com o surgimento dos antibióticos produzidos por fermentação microbiana aliado ao desenvolvimento marcante de fármacos sintéticos produzidos pela indústria farmacêutica, logo depois da Grande Guerra, fez com que a indústria farmacêutica ganhasse maior destaque. Em consequência desse surgimento e do crescente desenvolvimento da indústria farmacêutica, surgiu um dos grandes problemas da saúde pública (MONTANARI, C. A.; BOLZANI, V. S., 2001).

O uso abusivo e indiscriminado dos antibióticos, fato que pode causar a resistência bacteriana a esses tipos de medicamentos, bem como contribuir no aumento do número de intoxicações. Isto fez com que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), criasse uma resolução sobre o receituário de antibióticos, a RDC Nº 20, de 5 de maio de 2011, onde determina-se que os antibióticos vendidos nas farmácias e drogarias do país só poderiam ser entregues ao consumidor mediante receita de controle especial em duas vias. A primeira deve ficar retida no estabelecimento farmacêutico, e a segunda deve ser devolvida ao paciente com carimbo para comprovar o atendimento (ANVISA, 2011).

4.2 Classificação

Antibióticos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte bactérias. Podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano (GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T., 2010). Embora os antibióticos, em sua maioria, sejam produzidos por microrganismos, alguns resultam de modificação química de antibióticos conhecidos ou de metabólitos microbianos: por exemplo, penicilinas e cefalosporinas semi-sintéticas, tetraciclina e rifampicina, clindamicina e troleandomicina são apenas alguns (HARAGUCHI, 2000).

A Rifampicina é atualmente uma das principais drogas empregadas no combate à hanseníase, doença infecto contagiosa causada pela bactéria (bacilo de Hansen) que ataca principalmente a pele e os nervos, assim como no tratamento da tuberculose, com uma taxa de sucesso de 90 a 95% quando utilizada adequadamente. A tuberculose ocorre principalmente na faixa etária de 15 a 59 anos, o que abrange a fase reprodutiva da mulher, onde há o elevado uso de anticoncepcional combinado oral, que no Brasil corresponde ao segundo método mais utilizado, só perdendo para a laqueadura tubária (BRASIL, 2000).

Sabe-se que há a possibilidade de ocorrer interações ao nível do metabolismo hepático entre os contraceptivos hormonais orais e medicamentos indutores das enzimas microsossomais, as quais poderão resultar no aumento dos hormônios e originar uma gravidez indesejada. Dentro desse grupo de medicamentos, a Rifampicina é o de maior interesse (COSTA, 2011). Administrado oralmente, parte deste antibiótico é excretado na urina e outra na bile, enquanto certa quantidade sofre ciclagem entero-hepático (WANNMACHER, 2003).

Assim, a associação desses dois fármacos requer a introdução de um método complementar de barreira não hormonal ou hormonal com uma alta dosagem, por até 28 dias após a interrupção do tratamento com o referido antibiótico para compensar a redução dos níveis hormonais (EVANGELISTA, D. R.; MOURA, E. R. F.; ALMEIDA, P. C., 2007).

5 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental. Constitui causa comum de efeitos adversos. Quando dois medicamentos são administrados, concomitantemente, a um paciente, eles podem agir de forma independente ou interagirem entre si, com aumento ou diminuição de efeito terapêutico ou tóxico de um ou de outro, podendo causar um desfecho perigoso (HOEFLER, 2008).

Além do antibiótico Rifampicina, outras drogas, como fungicidas (Griseofulvina), anticonvulsivantes (Barbitúricos, Difenil-hidantoína, Primidona e Carbamazepina) interagem com os anticoncepcionais hormonais alterando os níveis plasmáticos regulares e diminuindo a eficácia contraceptiva (RANG, H. P.; DALE, M. M., 2003).

A maioria dos medicamentos, quando associados, tem a capacidade de interagir entre si, com ou sem repercussão clínica. Para tanto, preconiza-se a monoterapia quando possível, ainda mais porque a associação de fármacos nem sempre se traduz por melhores resultados terapêuticos (HOEFLER *et al.*, 2012). Embora nem toda interação medicamentosa seja ruim, é preciso estar atento aos riscos de reunir, sem intenção prévia, dois ou mais efeitos terapêuticos. As consequências variam de dores pelo corpo, sangramentos e até problemas cardíacos, podendo ser fatal (CASTRO, 2015).

Problemas terapêuticos provenientes de interações entre fármacos são significantes e associam-se de 0,6% a 4,8% das internações hospitalares. Bulas de medicamentos identificam 10,5% de Interações Medicamentosas, sendo que 1,9% delas correspondem a interações graves. Esse risco aumentou com o número de fármacos prescritos. Com isso, é necessário que médicos sejam mais atentos para evitar esse evento clínico significativo (HOEFLER *et al.*, 2012).

5.1 Classificação

5.1.1 Interações Farmacocinéticas

São interações que ocorrem quando um dos agentes pode modificar a absorção, distribuição, biotransformação ou excreção de outro agente administrado concomitantemente, podendo ocorrer alteração farmacocinética de ambos (BORGES *et al.*, 2011).

Isto é mais comumente mensurado por mudança em um ou mais parâmetros cinéticos, tais como concentração sérica máxima, área sob a curva, concentração-tempo, meia-vida, quantidade total do fármaco excretado na urina etc. Como diferentes representantes de mesmo grupo farmacológico possuem perfil farmacocinético diferente, as interações podem ocorrer com um fármaco e não obrigatoriamente com outro. Abaixo, no Quadro 1 - Mecanismos de Interações Farmacocinéticas, estão descritos os efeitos causados pelos mecanismos de ação dessa interação farmacocinética (HOEFLER, 2008).

Quadro 1. Mecanismos de Interações Farmacocinéticas.

Mecanismos de Interações Farmacocinéticas	
Absorção	Alteração no pH gastrointestinal.
	Adsorção, quelação e outros mecanismos de formação de complexos.
	Alteração na motilidade gastrointestinal.
	Má absorção causada por fármacos.
Distribuição	Competição na ligação a proteínas plasmáticas.
	Hemodiluição com redução de proteínas plasmáticas
Biotransformação	Indução enzimática (barbituratos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina, tabaco)
	Inibição enzimática (ciprofloxacino, cetoconazol, eritromicina, metronidazol, fluconazol, etc)
Excreção	Alteração no pH urinário.
	Alteração na secreção tubular renal.
	Alteração no fluxo sanguíneo renal.
	Alteração na excreção biliar e ciclo entero-hepático.

Fonte: (HOEFLER, 2008).

5.1.2 Interações Farmacodinâmicas

Ocorrem modificações do efeito bioquímico ou fisiológico do medicamento. Geralmente ocorre no local de ação dos medicamentos (receptores farmacológicos) ou através de mecanismos bioquímicos específicos, sendo capaz de causar de sinergismo – quando medicamento intensifica os efeitos de outro – e efeitos de antagonismos – quando um medicamento diminui os efeitos de outro (SECOLI, 2001).

5.1.3 Interações Farmacêuticas

São chamadas de incompatibilidade medicamentosa. Ocorrem *in vitro*, isto é, antes da administração dos fármacos no organismo, quando se misturam dois ou mais deles numa mesma seringa, equipo de soro ou outro recipiente. Deve-se a reações físico-químicas que resultam em alterações organolépticas – evidenciadas como mudanças de cor, consistência (sólidos), opalescência, turvação, formação de cristais, floculação, precipitação, associadas ou não a mudança de atividade farmacológica; diminuição da atividade de um ou mais dos fármacos originais; inativação de um ou mais fármacos originais; formação de novo composto (ativo, inócuo, tóxico) e o aumento da toxicidade de um ou mais dos fármacos originais (HOEFLER, 2008).

6 INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA ENTRE CONTRACEPTIVOS ORAIS HORMONAIS E ANTIBIÓTICOS

Os contraceptivos orais hormonais mais modernos vêm tendo a concentração de seus comprimidos ativa diminuída a fim de minimizar seus efeitos adversos. Sob circunstâncias normais, estas concentrações mais baixas são bastante efetivas. Porém, na presença de antibióticos, os níveis hormonais, já reduzidos, podem cair ainda mais, comprometendo a eficácia dos contraceptivos orais (CORRÊA, E. M. C.; ANDRADE, E. D.; RANALI, J., 1998).

Seja pelo tamanho ou pela linguagem, ler a bula é considerada uma tarefa difícil. Mas é ela que contém todas as informações úteis a respeito do medicamento a ser administrado, inclusive se ele pode, ou não, ser consumido junto a outras medicações, com água ou outros líquidos, em jejum ou alimentado, entre outras

recomendações, como é demonstrado abaixo no Quadro 2. Um fato que preocupa é que, dependendo do canal através do qual se dá o acesso ao medicamento, o cidadão comum nem chega a ter acesso à bula (CASTRO, 2015).

Quadro 2 – Interações Medicamentosas Indesejáveis.

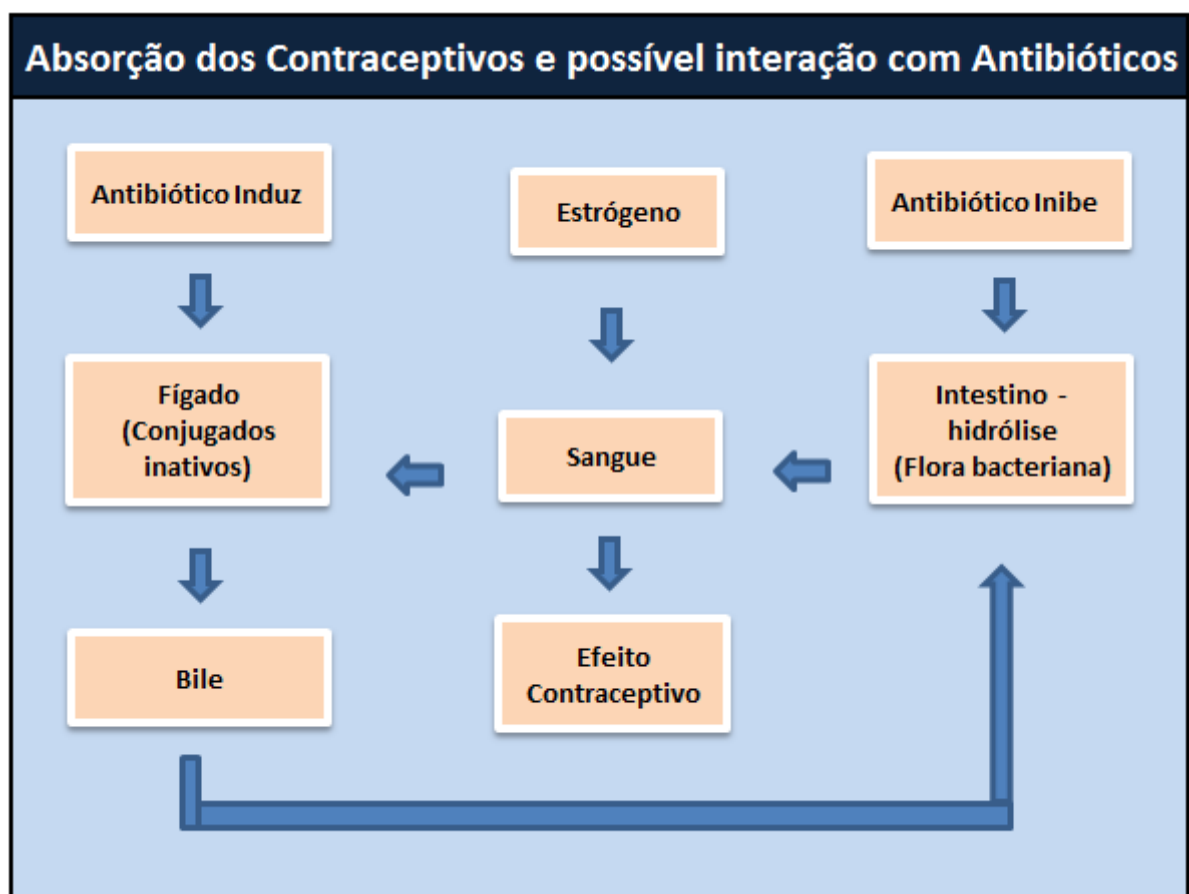
Interações Medicamentosas Indesejáveis			
Grupo/ Medicamento 1	Grupo/ Medicamento 2	O que Ocorre?	O que fazer caso tenha que usar?
Antibiótico	Antiácido	Reduz efeito do antibiótico	Tomar em horário diferente conforme orientação médica
Rifampicina	Anticoncepcionais	Reduz efeito do anticoncepcional	Usar outro método contraceptivo em conjunto
Corticóide	Anticoncepcionais	Dor de estômago e aumento do risco de sangramento	Seguir orientação do profissional
Medicamentos para emagrecer	Antidepressivo	Aumento da pressão arterial e taquicardia	Seguir orientação do profissional
Inibidores de Apetite	Anciolíticos	Irritabilidade, confusão mental e taquicardia	Seguir orientação do profissional

Fonte: (CASTRO, 2015).

Quando os anticoncepcionais são ingeridos, o estrógeno e a progesterona são prontamente absorvidos no trato gastrointestinal para a corrente circulatória, sendo conduzidos até o fígado, onde são metabolizados. Cerca de 42% a 58% do estrógeno são transformados em conjugados sulfatados e glucuronídeos, os quais não têm atividade contraceptiva. Estes metabólitos estrogênicos são excretados na bile, a qual se esvazia no trato gastrintestinal. Uma parte destes metabólitos é hidrolisada pelas enzimas das bactérias intestinais, liberando estrógeno ativo, sendo o remanescente excretado nas fezes. O estrógeno liberado pode então ser reabsorvido, estabelecendo-se o ciclo êntero-hepático, que aumenta o nível plasmático de estrógeno circulante (CORRÊA, E. M. C.; ANDRADE, E. D.; RANALI, J., 1998).

O uso de antimicrobianos destrói as bactérias da microbiota intestinal, responsáveis pela hidrólise dos conjugados estrogênicos (destituídos de atividade contraceptiva). Assim, o ciclo êntero-hepático (Fígado/ Bile/ Trato Gastrointestinal) é prejudicado, com conseqüente diminuição dos níveis plasmáticos de estrógeno ativo (DINIZ *et al.*, 2009). Essa interação pode ser observada na esquematização apresentada na Figura 2.

Figura 2. Absorção dos Contraceptivos e possível interação com Antibióticos



Fonte: (CORRÊA, E. M. C.; ANDRADE, E. D.; RANALI, J., 1998).

Outro mecanismo pelo qual os antimicrobianos parecem reduzir os níveis plasmáticos hormonais é a indução das enzimas do citocromo P450 no fígado, acelerando o metabolismo dos anticoncepcionais. A Rifampicina é o principal fármaco responsável pelo maior número de casos de ineficácia dos anticoncepcionais (CORRÊA, E. M. C.; ANDRADE, E. D.; RANALI, J., 1998). A

descoberta de que o agente antituberculoso interferia na eficácia dos contraceptivos hormonais orais levou a relatos de casos de gravidezes acidentais em pacientes usando contraceptivos hormonais orais coincidentes com uma variedade de antibióticos (HELMS *et al.*, 1997).

A interação farmacocinética da rifampicina e esses contraceptivos, baseia-se na aceleração da biotransformação, diminuindo a concentração sérica, reduzindo a eficácia e requerendo ajuste na dosagem do anticoncepcional metabolizado no fígado (BULÁRIO, 2006a).

A possibilidade de que os antibióticos pudessem interferir na eficácia dos contraceptivos orais, introduziu uma nova variável na análise do risco e benefícios destas drogas associadas. Por causa da possibilidade de diminuição da eficácia de anticoncepcionais orais durante a terapia antibiótica, alguns clínicos aconselham os pacientes de que uma segunda forma de contracepção não hormonal possa ser necessária (HELMS *et al.*, 1997).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após realizada esta revisão bibliográfica, pode-se salientar que não é verdade que todos os antibióticos cortam o efeito do anticoncepcional: existem alguns nessa condição, não é uma regra, depende da dosagem hormonal do anticoncepcional. O ideal é que a paciente leia a bula e veja se aquele antibiótico tem essa capacidade de interagir com o anticoncepcional. Foi possível observar, também, a falta de assistência que há entre os profissionais da saúde – médicos e farmacêuticos – quanto à importância de informar aos pacientes sobre essas interações medicamentosas, podendo ser por falta de conhecimento ou por mero descaso.

Embora a Rifampicina seja a única droga de interação comprovada cientificamente, outros antibióticos utilizados em prescrições padrão foram citados em estudos, por apresentarem comportamento farmacológico de interação com os contraceptivos. Tendo em vista essa possibilidade, caso seja necessário o uso de terapia combinada, recomenda-se uso do anticoncepcional com conteúdo de estrógeno mais alto (> 35mg de etinil-estradiol), ou o uso de outros métodos contraceptivos, como camisinha, diafragma e espermicida.

Levando em consideração um crescente número de novos antibióticos lançados no mercado e as concentrações cada vez mais baixas dos anticoncepcionais, ainda há muito a se estudar, para que possam relacionar todas as interações que ocorrerem com o uso combinado de anticoncepcionais e antibióticos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMÉRICO, C. F. *et al.* Knowledge of users of low-dose oral combined contraceptives about the method. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ceará, v. 21, n. 4, p. 928-934, agosto, 2013.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. **RDC Nº 20, de 05 de Maio de 2011**, Brasília: Publicação em Diário Oficial da União Nº 87, segunda-feira, 9 de maio de 2011. Seção 1, páginas 39 a 41.

BORGES, B. L. *et al.* **Interação Medicamentosa: Antibióticos X Contraceptivos Orais**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) da Fundação Educacional de Fernandópolis, São Paulo, 72f, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Controle da tuberculose**: uma proposta de integração ensino serviço. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/ Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Rio de Janeiro, 5ª ed, 2000.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Assistência em Planejamento Familiar**: Manual Técnico/Secretaria de Políticas de Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher, Brasília: Ministério da Saúde, 4ª ed, 2002.

BULÁRIO DE REMÉDIOS COMERCIAIS, 2006a. Disponível em: <<http://www.medicinanet.com.br/bula/4524/rifampicina.htm>> Acesso em: 26 de março de 2015.

BULÁRIO DE REMÉDIOS COMERCIAIS, 2006b. Disponível em: <<http://www.far.fiocruz.br/farmanguinhos/images/stories/phocadownload/isoniazida%20e%20rifampicina.pdf>> Acesso em: 28 de março de 2015.

CALIXTO, C. M. F.; CAVALHEIRO, E. M. G. Penicilina: Efeito do Acaso e Momento Histórico no Desenvolvimento Científico. **Revista Química Nova Escola**, São Paulo, v. 34, n. 3, p. 118-123, agosto, 2012.

CASTRO, C. Interação medicamentosa: entenda os riscos de se medicar sem orientação. **Portal Fiocruz**, 2015. Disponível em: <<http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/interacao-medicamentosa-entenda-os-riscos-de-medicar-se-sem-orientacao>> Acesso em: 19 de maio de 2015.

CORRÊA, E. M. C.; ANDRADE, E. D.; RANALI, J. Efeito dos antimicrobianos sobre a eficácia dos contraceptivos orais. **Revista Odontológica Universidade de São Paulo**, São Paulo, v. 12, n. 3, p. 237-240, jul-set, 1998.

COSTA, C. S. P. **Contraceptivos Orais**. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve, Portugal, 2011, 82f.

DINIZ, M. F. F. *et al.* Principais Drogas com as Possíveis Interações Medicamentosas Prescritas na Clínica Odontológica. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, Paraíba, v. 13, n. 1, p. 66-70, 2009.

EVANGELISTA, D. R.; MOURA, E. R. F.; ALMEIDA, P. C. Competência Profissional no Manejo do Anticoncepcional Hormonal Oral durante Tratamento de Tuberculose com Rifampicina. **Revista APS**, Ceará, v. 10, n. 2, p. 137-142, jul-dez, 2007.

FEBRASGO, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. **Anticoncepção, manual de orientação**. São Paulo, p. 16-33, 2003.

FERNANDES, J. S.; FORTUNATO, J. M. S.; PINTO, J. C. **Fisiologia do sistema reprodutor feminino**. SOF – Fisiologia da Universidade do Minho, 2002.

FRANZEN, R. **Efeito do Ciclo Menstrual na Produção de Força: Revisão de Literatura**. Monografia (Graduação) da Universidade Federal do RS, Porto Alegre, 2012.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: Importância Terapêutica e Perspectivas para a Descoberta e Desenvolvimento de Novos Agentes. **Revista Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, fevereiro, 2010.

HELMS S. E. *et al.* Oral Contraceptive Revista Eletrônica Estácio Saúde. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 36, n. 5, p. 705-710, maio, 1997.

HARAGUCHI, T. Antibióticos: classificação geral. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 57, n. 10, 2000.

HOEFLE, R. Interações Medicamentosas. **Ministério da Saúde - Formulário Terapêutico Nacional**, Brasília, p. 30-33, 2008.

HOEFLE, R. *et al.* Interações de Medicamentos. **Ministério da Saúde – Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados 4**, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Mato Grosso do Sul, p. 31-40, 2012.

JUNIOR, J. D. S.; MIRANDA, A. T. C. **Métodos Contraceptivos**. Ministério da Saúde - Saúde do Adolescente: competências e habilidades, Brasília, cap. 5, p. 231-241, 2008a.

JUNIOR, S. C. *et al.* Planejamento Familiar em Três Poços, Volta Redonda, Estado do Rio de Janeiro, Brasil, **Cadernos UniFOA**, Volta Redonda, ano 3, Edição Especial, março, 2008b.

LEITE, M. T. F. *et al.* Saber e prática contraceptiva e prevenção de DST/HIV/AIDS em universitários da área da saúde. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 60, n. 4, p. 434-438, junho, 2007.

LESSA, J. F. *et al.* **Pílulas Anticoncepcionais e os Riscos de Trombose: Pesquisa Bibliográfica**. Universidade Regional do Cariri, Ceará, 2012. Disponível em: <<http://www.webartigos.com/artigos/pilulas-anticoncepcionais-e-os-riscos-de-trombose-pesquisa-bibliografica/87810/>> Acesso em: 11/05/2015.

MATOS, H. J. *et al.* Estudo Da Interação Medicamentosa Entre Anticoncepcionais e Antibióticos em Alunas do Centro Universitário Estácio de Sá de Santa Catarina. **Revista Eletrônica Estácio Saúde**, Santa Catarina, v. 3, n. 1, p; 13-20, 2014.

MATTOS, J. M. **Pílulas Anticoncepcionais**. Projeto PIBID (Licenciatura) da Universidade Estadual de Campinas - Instituto de Química, Campinas, março, 2012.

MEDLEY. Anatomia e Fisiologia do Sistema Reprodutor Feminino. **Curso Inicial & Integração – Novos Representantes**, 2011. Disponível em: <http://www.medley.com.br/portaldetreinamento/_file/material/95/AULA%20MEDICA

%20ANATOMIA%20E%20FISIOLOGIA%20DO%20SIST%20REPROD%20FEMININ O.pdf> Acesso em: 29 de abril de 2015.

MONTANARI, C. A.; BOLZANI, V. S. Planejamento Racional de Fármacos Baseado em Produtos Naturais. **Revista Química Nova**, v. 24, n. 1, p. 105-111, outubro, 2000.

OLIVEIRA, S. I. Menstruação Normal e Anormal. **Revista ACP Medicine**, 2012. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/conteudos/acpmedicine/4456/menstruacao_normal_e_anormal.htm> Acesso em: 19 de maio de 2015.

PINHEIRO, P. Pílula Anticoncepcional - Interações Medicamentosas. **MdSaúde**, 2013. Disponível em: <<http://www.mdsaude.com/2008/12/interao-medicamentosa-anticoncepcionais.html>> Acesso em: 12 de março de 2015.

RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2003.

RANIERI, C. M.; SILVA, R. F. **Atenção Farmacêutica no Uso de Métodos Contraceptivos**. Monografia (Especialização) do Centro Universitário Filadélfia, Londrina, 2011.

ROSA, J. L. N. **Antibióticos, Bases, Conceitos e Fundamentos Essenciais para o Profissional de Saúde**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, novembro, 2011.

ROTHER, E. T. Editorial: Revisão sistemática x Revisão Narrativa. **Revista Acta Paul Enfermagem**, v. 20, n. 2, 2007.

SANTOS, M. V. *et al.* A eficácia dos contraceptivos orais associados ao uso de antibióticos. **Revista de Ciências Médicas**, Campinas, v.15, n. 2, p. 144-149, mar-abr, 2006.

SANTOS, J. C.; OLIVEIRA, S. S. A importância da administração pública indireta para a prestação do serviço público. **Revista da Faculdade de Administração e Economia**, Goiás, v. 1, n. 2, p. 64-89, 2010.

SECOLI, S. R. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. **Revista Escolar de Enfermagem da Universidade de São Paulo**, v. 35, n. 1, p. 28-34, março, 2001.

SOUSA, H. W. O.; SILVA, J. L.; NETO, M. S. A Importância do Profissional Farmacêutico no Combate a Automedicação no Brasil. **Revista Eletrônica de Farmácia**. V. 5, n. 1, p. 67-72, junho, 2008.

SOUZA, F. R. *et al.* Associação de antibióticos e contraceptivos orais. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 4, n. 3, p. 221-225, set-dez, 2005.

WANNMACHER, L. Anticoncepcionais orais: o que há de novo. **Revista Uso racional de medicamentos: temas selecionados**, Brasília, v. 1, n. 1, p. 1-6, dezembro, 2003.